

В. В. Лелевич, С. В. Лелевич*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь***КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КОМПОЗИЦИЯМИ
АМИНОКИСЛОТ ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

Аннотация. Исследована эффективность аминокислотных композиций при коррекции нарушений, вызванных прерывистой алкогольной интоксикацией (ПАИ) в печени, сердце и крови экспериментальных животных. Прерывистая алкогольная интоксикация сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и печени, истощением мощности антиоксидантной системы. Изменения пула свободных аминокислот при алкогольной интоксикации выражаются в уменьшении уровней 9 аминокислот и этаноламина в печени, а также 5 аминокислот и этаноламина в миокарде. Аминокислотная композиция Тритарг в сравнении с Тавамином и Нейрамином обладает более выраженным корригирующим эффектом на активацию ПОЛ в крови и печени. Введение Тритарга, в отличие от Тавамина и Нейрамина, приводит к повышению в плазме крови уровня 10 аминокислот, этаноламина и глутатиона. Тритарг по сравнению с Тавамином и Нейрамином проявляет хорошо выраженный гепатотропный эффект, нормализуя уровни 9 аминокислот и глутатиона, и обладает более выраженным позитивным влиянием на метаболические отклонения при ПАИ.

Ключевые слова: алкоголь, печень, сердце, аминокислоты

Для цитирования: Лелевич, В. В. Коррекция метаболических нарушений композициями аминокислот при прерывистой алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Вестн. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2017. – № 3. – С. 22–28.

V. V. Lelevich, S. V. Lelevich*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus***CORRECTION OF METABOLIC DISORDERS DUE TO AMINO ACID COMPOSITIONS
AT INTERMITTENT ALCOHOL INTOXICATION**

Abstract. The efficiency of amino acid compositions during the correction of the disorders due to intermittent alcohol intoxication in liver, heart and blood of experimental animals is researched. Intermittent alcohol intoxication is followed by the activation of POL processes in blood and liver and by the depletion of the antioxidant system capacity. Changes in the free amino acid pool at alcohol intoxication are expressed in a reduction of the levels of 9 amino acids and ethanolamine in the liver, and also 5 amino acids and ethanolamine in the myocardium. The amino acid composition Tritarg, in comparison with Tavamin and Neyramin has a more expressed correction effect on the POL activation in the blood and the liver. Administration of Tritarg, unlike Tavamin and Neyramin, leads to an increase in the blood plasma of the level of 10 amino acids, ethanolamine and glutathione. Tritarg in comparison with Tavamin and Neyramin shows the well expressed hepatotrophic effect, normalizing the levels of 9 amino acids and glutathione, and has a more expressed positive influence on metabolic deviations at intermittent alcohol intoxication.

Keywords: alcohol, liver, heart, amino acids

For citation: Lelevich V. V., Lelevich S. V. Correction of metabolic disorders due to amino acid compositions at intermittent alcohol intoxication. *Vesti Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2017, no. 3, pp. 22–28 (in Russian).

Введение. Алкоголизм и его последствия находятся в сфере внимания исследователей многие годы. По данным ВОЗ, злоупотребление алкоголем занимает пятое место в мире среди основных причин преждевременной смерти и инвалидности [1]. Исследование патогенеза алкоголизма с использованием различных методических подходов делает возможным выявление существенных биохимических факторов на уровне метаболических систем, эндокринных расстройств, изменений в сфере модуляции и медиации нервных импульсов в ЦНС и некоторых других факторов [2–4]. Подобный комплексный подход позволяет более дифференцированно оценить вклад тех или иных

систем организма в развитие патологического процесса. Развитие специфических фармакологических и токсических эффектов алкоголя зависит в первую очередь от активности энзиматических, нейромедиаторных и гормональных систем организма, которые определяют поведение и реакцию особи на вводимый алкоголь [2]. Таким образом, биологические основы хронического действия алкоголя на организм человека и животных идентичны, что может служить основой для моделирования в эксперименте. Прогресс в понимании патогенеза алкоголизма в значительной степени зависит от адекватности выбранных моделей, используемых для изучения этих механизмов [5–8].

В последнее время предложен и активно разрабатывается целый ряд экспериментальных моделей различных форм алкоголизации [9–11]. Среди множества этих форм в человеческой популяции достаточно часто встречается прерывистый прием алкоголя, который можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации и ее отмены. Прерывистую алкогольную интоксикацию (ПАИ) следует рассматривать как новое клиническое состояние алкогольной болезни с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов алкогольной абстиненции [12, 13].

Алкогольная интоксикация характеризуется многообразием метаболических нарушений, которые обуславливают тяжесть заболевания и его осложнения [2, 12, 14]. В настоящее время недостаточно учитывается то обстоятельство, что метаболические сдвиги по мере прогрессирования алкоголизма формируются не только в ЦНС, но и во многих паренхиматозных органах [7, 15, 16]. В этой связи становится понятной необходимость более активного применения препаратов метаболического действия, нормализующих обмен веществ в целом. Использование аминокислот в общих схемах детоксикации при алкогольной интоксикации является во многом эмпирическим и чаще всего не основано на глубоком понимании метаболизма этих соединений [5]. Пока немногочисленны научно обоснованные рекомендации по выбору оптимальных аминокислотных композиций для коррекции метаболических нарушений [17, 18]. Тесно сопряжены с этой проблемой необходимость исследования обмена свободных аминокислот и структуры аминокислотного фонда в тканях в условиях развития алкогольного абстинентного синдрома, а также изучения метаболизма аминокислот в течение длительного периода после прекращения хронической алкоголизации [14]. Очевидно и то, что фармакотерапевтическая активность и схемы применения аминокислот еще далеко не изучены, несмотря на их метаболическую вездесущность. Поэтому, несмотря на достаточное внимание, уделяемое в научной литературе биохимии алкоголизма и, в частности, обмену свободных аминокислот, представляется необходимым проведение дальнейших исследований по изучению биохимических нарушений при различных формах алкоголизации и поиску новых лекарственных препаратов среди таких биологически активных соединений природного происхождения, как аминокислоты.

Цель настоящего исследования – экспериментальное изучение эффективности различных композиций аминокислот для метаболической коррекции при прерывистой алкогольной интоксикации.

Объекты и методы исследования. Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах массой 180–220 г. ПАИ моделировали путем внутрижелудочного введения 25 %-ного раствора этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 4 сут. Затем в течение 3 сут животным внутрижелудочно вводили эквивалентное количество воды. Такие недельные циклы повторяли 4 раза. Лекарственные формы Тавамин (валин-лейцин-изолейцин-таурин), Нейрамин (триптофан-глицин-аргинина аспартат) и созданная нами композиция Тритарг (триптофан-таурин-аргинин-цинк аспартат) вводили внутрижелудочно 2 раза в сутки в течение 3 сут между 4-суточными периодами введения этанола. Суточная доза для Тавамина составляла 500 мг/кг массы тела, Нейрамина – 200, Тритарга – 350 мг/кг. Длительность экспериментального цикла во всех группах составляла 28 сут.

Определение уровней аминокислот проводили в хлорнокислых экстрактах тканей методом обращенно-фазной хроматографии на ВЭЖХ-системе Waters, состоящей из системы подачи растворителей M501 с демпфером пульсаций, термостата колонок ТСМ, инжектора Rheoolyne 7125 и амперометрического детектора M460 (Waters Assoc., США) с предколоночной дериватизацией 0,4 %-ным ортофталевым альдегидом и 0,3 %-ной 3-меркаптопропионовой кислотой в 0,4 М Натриум-буфере, рН 9,4, а также флуоренилметилоксикарбонил-хлоридом (ФМОС).

Уровень диеновых конъюгатов (ДК) определяли [19] по интенсивности поглощения липидным экстрактом монохроматического светового потока в области спектра 232–234 нм, а уровень малонового диальдегида (МДА) – по его взаимодействию с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [20]. Концентрацию α -токоферола (витамина Е) определяли по методу, основанному на определении интенсивности флуоресценции гексанового экстракта тканей [20]. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0. Для сравнения экспериментальных групп по количественным признакам использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. ПАИ сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В плазме крови при ПАИ статистически значительно повышается содержание ДК (на 64 %) и МДА (в 4,6 раза) (табл. 1). В печени уровень ДК увеличивается (на 75 %) на фоне понижения содержания витамина Е. Это свидетельствует о снижении активности системы антиоксидантной защиты в данных экспериментальных условиях. Полученные результаты указывают на идентичность метаболических нарушений при хронической алкогольной интоксикации и ПАИ. Ранее показано, что в патогенезе алкоголь-индуцируемых поражений печени важную роль играет накопление липидов и усиление их свободнорадикального окисления с накоплением продуктов ПОЛ [7]. При поступлении в организм экзогенных токсикантов, в том числе этилового спирта, активизируется монооксидазный окислительный метаболизм на цитохромах P450 и b5, что ускоряет образование активных форм кислорода – супероксидного анион-радикала и перекиси водорода [8]. Свободные радикалы, в свою очередь, запускают процессы ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей [15].

Таблица 1. Содержание диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и витамина Е в плазме крови и в печени крыс при прерывистой алкогольной интоксикации и ее коррекции

Table 1. Level of dienoic conjugates, malondialdehyde and vitamin E in the blood plasma and in the rat liver at intermittent alcohol intoxication and its correction

Показатель	Контроль (группа 1, n = 8)	ПАИ (группа 2, n = 8)	ПАИ + Тавамин (группа 3, n = 8)	ПАИ + Нейрамин (группа 4, n = 8)	ПАИ + Тритарг (группа 5, n = 8)
<i>Плазма крови</i>					
Диеновые конъюгаты, Ед/мл	2,24 ± 0,24	3,68 ± 0,59*	2,82 ± 0,63	3,73 ± 0,37*	2,81 ± 0,26
МДА, мкмоль/л	1,08 ± 0,15	4,99 ± 0,58*	4,21 ± 0,92*	3,72 ± 0,55*	1,31 ± 0,18#
Витамин Е, мкмоль/л	14,7 ± 0,93	15,51 ± 1,4	13,87 ± 1,41	10,6 ± 0,51*#	12,1 ± 0,92*#
<i>Печень</i>					
Диеновые конъюгаты, Ед/мл	2,24 ± 0,40	3,93 ± 0,26*	3,32 ± 0,27	3,79 ± 0,35*	2,93 ± 0,33#
Витамин Е, мкмоль/г	155,5 ± 12,35	11,02 ± 1,24*	16,29 ± 1,79*#	37,86 ± 2,6*#	19,15 ± 2,76*#

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статически значимые различия с контролем; # – статически значимые различия со 2-й группой (ПАИ).

Определенные изменения ПАИ вызывает в содержании свободных аминокислот и в структуре их пула. В плазме крови уровень свободных аминокислот при ПАИ не изменяется в сравнении с таковым в контрольной группе. В печени при этом отмечаются более выраженные изменения. ПАИ приводит к снижению в этом органе содержания 9 аминокислот в сравнении с их содержанием в контрольной группе (табл. 2). Наряду с этим в печени на фоне ПАИ снижается уровень этаноламина и повышается содержание глутатиона. Данные сдвиги приводят к снижению в печеночной ткани суммы протеиногенных аминокислот (на 24,5 %) и достоверному увеличению коэффициента аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью/ароматические аминокислоты (АРУЦ/ААК; (2,27 ± 0,02)–(2,37 ± 0,03); $p < 0,05$). Одним из возможных механизмов снижения уровня аминокислот в печени при ПАИ может являться активация в ней продукции провоспалительных цитокинов и развитие воспалительной клеточной инфильтрации [15]. Таким образом, алкогольная интоксикация, как хроническая, так и прерывистая, сопровождается значительной трансформацией пула свободных аминокислот в печени [14, 21].

Таблица 2. Содержание аминокислот и их производных (нмоль/г) в печени крыс при прерывистой алкогольной интоксикации и ее коррекции

Table 2. Level of amino acids and their derivatives (nmole/g) in the rat liver at intermittent alcohol intoxication and its correction

Показатель	Контроль (группа 1, n = 8)	ПАИ (группа 2, n = 8)	ПАИ + Тавамин (группа 3, n = 8)	ПАИ + Нейрамин (группа 4, n = 8)	ПАИ + Тритарг (группа 5, n = 8)
Аспарат	1418 ± 133	819 ± 105*	1152 ± 170	1703 ± 307 [#]	1386 ± 215 [#]
Треонин	909 ± 121	484 ± 93*	613 ± 80,2	1057 ± 170 [#]	988 ± 205
ГАМК	69,1 ± 17,5	23,5 ± 3,44*	40,1 ± 15,8	65,7 ± 26,8	22,0 ± 5,22*
Тирозин	338 ± 64,6	130 ± 24,5*	196 ± 51,7	361 ± 76,7 [#]	209 ± 70,8
Валин	626 ± 106	277 ± 46*	408 ± 84	644 ± 111 [#]	454 ± 128
Триптофан	72,7 ± 7,56	38,3 ± 3,99*	55,0 ± 10,1	73,4 ± 8,19 [#]	55,0 ± 9,58
Фенилаланин	341 ± 66,0	147 ± 30,8*	216 ± 48,4	324 ± 51,2 [#]	229 ± 83,6
Орнитин	570 ± 91,7	265 ± 53,2*	283 ± 91,7	527 ± 97,8	441 ± 107
Пролин	1491 ± 186	507 ± 132*	1468 ± 367 [#]	2122 ± 427	1381 ± 394
Глутатион	15314 ± 1234	20996 ± 1454*	15079 ± 1939 [#]	13595 ± 1090 [#]	14495 ± 2113 [#]
Этаноламин	358 ± 63,7	103 ± 25,4*	210 ± 113	340 ± 109	133 ± 60,2*

При ПАИ в сердечной мышце, как и в печени, отмечается снижение содержания ряда аминокислот и их производных (табл. 3). В частности, статистически значимо в сравнении с контролем понижаются уровни глутамин, аргинина, этаноламина, валина, фенилаланина и лизина. Это приводит к изменениям структуры пула свободных аминокислот в миокарде на фоне ПАИ, которые выражаются в статистически значимом увеличении соотношений заменимые/незаменимые ($13 \pm 0,36$ и $16,2 \pm 0,12$), а также гликогенные/кетогенные ($32,4 \pm 1,7$ и $56 \pm 9,54$ соответственно) аминокислоты.

Таблица 3. Содержание аминокислот и их производных (нмоль/г) в сердце крыс при прерывистой алкогольной интоксикации и ее коррекции

Table 3. Level of amino acids and their derivatives (nmole/g) in the rat heart at intermittent alcohol intoxication and its correction

Показатель	Контроль (группа 1, n = 8)	ПАИ (группа 2, n = 8)	ПАИ + Тавамин (группа 3, n = 8)	ПАИ + Нейрамин (группа 4, n = 8)	ПАИ + Тритарг (группа 5, n = 8)
Глутамат	7357 ± 340	6185 ± 1128	4498 ± 1444*	6422 ± 256*	6891 ± 351
Аспарагин	472 ± 22	344 ± 64	179 ± 79*	374 ± 30*	482 ± 21 [#]
Глутамин	18157 ± 878	12757 ± 2624*	13582 ± 667*	14662 ± 1343*	18150 ± 1000
Глицин	661 ± 32	492 ± 95	535 ± 20*	645 ± 13	723 ± 47 [#]
Треонин	600 ± 28	472 ± 97	433 ± 35*	544 ± 25	681 ± 31 [#]
Аргинин	546 ± 19	329 ± 64*	338 ± 18*	435 ± 31*	601 ± 36 [#]
Аланин	2438 ± 131	1804 ± 339	2018 ± 127	2250 ± 137	2422 ± 126
Этаноламин	62,2 ± 3,2	35,6 ± 7,2*	41,6 ± 2,7*	55,0 ± 3,1 [#]	59,8 ± 4,4 [#]
Валин	250 ± 12	173 ± 32*	199 ± 5*	222 ± 6	241 ± 15
Фенилаланин	106 ± 3,6	76,4 ± 13,7*	93,9 ± 4,1	91,1 ± 2,4*	103 ± 4,6
Лизин	919 ± 53	462 ± 100*	428 ± 57*	653 ± 52*	1046 ± 83 [#]
Пролин	1424 ± 188	1406 ± 258	1852 ± 205	1179 ± 98	862 ± 76 [#]

Введение аминокислотных композиций в различной степени влияет на процессы ПОЛ, активированные при ПАИ. Тавамин нормализует уровень ДК в крови, повышенный при ПАИ, не изменяя содержания МДА и витамина Е (см. табл. 1). В печени этот препарат также снижает концентрацию ДК и повышает уровень витамина Е. Эффекты Нейрамина на данное звено метаболизма выражены в меньшей степени. При его введении остается повышенным содержание ДК в плазме крови и печени, а также МДА в печени (табл. 1). Нейрамин разнонаправленно изменяет уровень витамина Е – повышает в печени, но снижает в плазме крови. Аминокислотная композиция Тритарг оказывает корригирующий эффект на процессы ПОЛ на фоне ПАИ. При ее введении нормализуются содержание ДК в плазме крови и печени, уровень МДА в крови. Влияние Тритарга

на концентрацию витамина Е аналогично влиянию Нейрамина – она снижается в крови, но повышается в печени.

Так как при ПАИ уровень свободных аминокислот в плазме крови не изменяется, то и введение Тавамина на этом фоне не приводит к существенным сдвигам их концентрации. Следует отметить только нормализацию уровня глутатиона у особой группы 3. Тавамин на фоне ПАИ оказывает более выраженный корригирующий эффект на содержание аминокислот в печени (табл. 2). Введение данного препарата сопровождается нормализацией уровней аспартата, треонина, ГАМК, тирозина, валина, триптофана, фенилаланина, орнитина, пролина и этаноламина, которые понижались при ПАИ (табл. 2). Такие сдвиги пула аминокислот под воздействием Тавамина приводят к нормализации соотношения АРУЦ/ААК, повышенного при ПАИ.

В миокарде Тавамин понижает уровни глутамата, аспарагина, глицина, треонина и аланина ниже значений в контрольной группе, хотя при ПАИ эти показатели здесь не отличаются от контрольных (табл. 3). Кроме того, Тавамин не нормализует уровни глутамата, аргинина, этаноламина, валина и лизина, измененные при ПАИ.

Нейрамин не оказывает влияния на уровень отдельных аминокислот в плазме крови, но повышает суммарное содержание протеиногенных аминокислот в сравнении с ПАИ. Более выраженный корригирующий эффект Нейрамина проявляется в отношении аминокислотного пула печени (табл. 2). Данный препарат нормализует пониженное при ПАИ содержание аспартата, треонина, тирозина, валина, триптофана, фенилаланина, орнитина, пролина и этаноламина в этом органе. Такие изменения приводят к нормализации соотношения АРУЦ/ААК, повышающегося при ПАИ.

В миокарде Нейрамин оказывает нормализующий эффект на уровни валина и этаноламина, не изменяя сниженное при ПАИ содержание глутамина, аргинина, фенилаланина и лизина (табл. 3).

Тритарг оказывает четко выраженный нормализующий эффект на уровень целого ряда аминокислот печени – аспартата, триптофана, тирозина, валина, треонина, фенилаланина, орнитина и пролина, содержание которых понижалось при ПАИ (см. табл. 2). Такой же нормализующий эффект на пул свободных аминокислот при ПАИ Тритарг проявляется и в миокарде, повышая содержание глутамина, аргинина, валина, фенилаланина, лизина и этаноламина (табл. 3), уровни которых снижались при ПАИ.

Заключение. Интегральный анализ изученных метаболических показателей в различных тканях при коррекции ПАИ с использованием различных аминокислотных препаратов позволил выявить следующие закономерности.

Прерывистая алкогольная интоксикация в режиме «4 сут этанол – 3 сут отмена» в течение 28 сут сопровождается активацией процессов ПОЛ в крови и печени, а также истощением мощности антиоксидантной системы. Изменения пула свободных аминокислот при ПАИ выражаются в уменьшении уровней 9 аминокислот и этаноламина в печени, а также 5 аминокислот и этаноламина в миокарде.

Введение Тавамина на фоне ПАИ выявило его определенные корригирующие эффекты. В печени данный препарат нормализует содержание диеновых конъюгатов и повышает в сравнении с группой ПАИ сниженное содержание витамина Е. Выявлен выраженный корригирующий эффект Тавамина на пул аминокислот в печени, который проявляется в нормализации отклонений в содержании 10 показателей и глутатиона. В отношении обмена свободных аминокислот в миокарде введение Тавамина не оказывает позитивного эффекта, а кроме того, снижает в сравнении с контролем содержание целого ряда аминокислот.

Нейрамин не проявляет антиоксидантного действия на показатели крови и печени. Как и Тавамин, он оказывает выраженный корригирующий эффект на пул аминокислот в печени, нормализуя содержание 10 аминокислот и глутатиона, а также соотношение АРУЦ/ААК. В миокарде его эффекты на пул свободных аминокислот более позитивны, чем эффекты Тавамина.

Тритарг в сравнении с Тавамином и Нейрамином обладает более выраженным корригирующим эффектом на активацию ПОЛ в крови и печени. Введение Тритарга, в отличие от Тавамина и Нейрамина, приводит к повышению в плазме крови уровня 10 аминокислот, этаноламина и глутатиона. Тритарг по сравнению с Тавамином и Нейрамином проявляет хорошо выраженный

гепатотропный эффект, нормализуя уровни 9 аминокислот и глутатиона, и обладает более выраженным позитивным влиянием на метаболические отклонения при ПАИ. Эффекты Тритарга проявляются в плазме крови, печени и сердце. На основании выявленных эффектов Тритарга получен патент на изобретение «Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации» (№ 19802 от 09.10.2015 г. в Государственном реестре изобретений).

Список использованных источников

1. Агибалова, Т. В. Стратегия снижения потребления алкоголя как новая возможность в терапии алкогольной зависимости / Т. В. Агибалова, Д. И. Шустов, О. Д. Тучилина // Соц. и клин. психиатрия. – 2015. – № 3. – С. 61–68.
2. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т, 2015. – 252 с.
3. Лелевич, В. В. Особенности обмена ГАМК в печени крыс при различных режимах алкогольной абстиненции / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич // Биомед. химия. – 2014. – Вып. 5. – С. 561–566.
4. GABAergic actions mediate opposite ethanol effects on dopaminergic neurons in the anterior and posterior ventral tegmental area / Y. Guan [et al.] // Pharmacol. Exp. Ther. – 2010. – Vol. 341, N 1. – P. 33–42.
5. Лелевич, В. В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, О. В. Артемова // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 2. – С. 16–19.
6. Анохина, И. П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез) // Лекции по наркологии / под общ. ред. Н. Н. Иванца. – М., 2000. – С. 16–40.
7. Панченко, Л. Ф. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени / Л. Ф. Панченко, Б. В. Давыдов, Н. Н. Теребилина // Вопр. наркологии. – 2013. – № 2. – С. 82–91.
8. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Кузнецов [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 4 (56). – С. 170–180.
9. Ward, R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse // R. Ward, F. Lallemand, P. Witte // Alcohol Alcohol. – 2009. – Vol. 44, N 2. – P. 128–135.
10. Karinch, A. M. Acute and chronic ethanol consumption differentially impact pathways limiting hepatic protein synthesis / A. M. Karinch, J. H. Martin, T. C. Vary // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 295, N 1. – P. 3–9.
11. Лелевич, В. В. Современное состояние моделирования в экспериментальной наркологии [Электронный ресурс] / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 26–27 янв. 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гродн. гос. мед. ун-т [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) и др.]. – Гродно, 2017. – С. 517–521. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).
12. Артемова, О. В. Свободные аминокислоты печени крыс в условиях прерывистой алкогольной интоксикации / О. В. Артемова, В. В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2007. – № 3. – С. 25–28.
13. Способ моделирования прерывистой алкогольной интоксикации у крысы в эксперименте: пат. ВУ 14289 / В. В. Лелевич, С. В. Лелевич; заявитель и патентообладатель Гродн. гос. мед. ун-т. – Опубл.: 30.04.2011. – 3 с.
14. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. – Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т, 1998. – 153 с.
15. Aleynik, S. I. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease / S. I. Aleynik, M. A. Leo, M. K. Aleynik // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1958. – Vol. 22, N 1. – P. 19–26.
16. Шабанов, П. Д. Наркология: руководство для врачей / П. Д. Шабанов. – М: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
17. Аминокислоты и их производные в коррекции метаболических нарушений при наркологических заболеваниях / А. В. Козловский [и др.] // Мед. новости. – 2004. – № 7. – С. 27–33.
18. Разводовский, Ю. Е. Аминокислоты в патогенезе и лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский // Наркология. – 2010. – № 6. – С. 88–96.
19. Гаврилов, В. Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В. Б. Гаврилов, М. И. Мишкорудная // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
20. Камышников, В. С. Справочник по клинико-лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск: Беларусь, 2002. – 462 с.
21. Лелевич, В. В. Изменения пула свободных аминокислот в плазме крови и скелетных мышцах крыс при прерывистой алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, Ю. А. Тарасов, С. В. Лелевич // Журн. Гроднен. гос. мед. ун-та. – 2012. – № 2. – С. 24–26.

References

1. Agibalova T. B., Shustov D. I., Tuchilina O. D. The strategy of decrease in consumption of alcohol as a new opportunity in therapy of alcoholic dependence. *Socialnaja i klinicheskaja psichiatrija* [Society and Clininical Psychiatry], 2015, no. 3, pp. 61–68. (in Russian).
2. Lelevich S. V. *Central and peripheral mechanisms of alcohol and morfine intoxication*. Grodno, GRSMU, 2015, 252 p. (in Russian).
3. Lelevich V. V., Vinitckaja A. G., Lelevich S. V. Features of exchange of GABA in a liver of rats at various modes of alcohol withdrawal. *Biomedicinskaja Chimija* [Biomedical Chemistry], 2014, vol. 5, pp. 561–566. (in Russian).

4. Guan Y., Xiao C., Кмјевиџ К., Xie G., Zuo W., Ye J.-H. GABAergic actions mediate opposite ethanol effects on dopaminergic neurons in the anterior and posterior ventral tegmental. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2010, vol. 341, no. 1, pp. 33–42.
5. Lelevich V. V., Artemova O. V. Condition of a pool of free amino acids of blood and liver at chronic alcohol intoxication. *Zhurnal GrGMU* [Journal of GRSMU], 2010, no. 2, pp. 16–19. (in Russian).
6. Anochina I. P. *Biological mechanisms of dependence on psychoactive agents (pathogenesis). Lectures on Narcology*. Moscow, Nauka [Science], 2000, pp. 16–40. (in Russian).
7. Panchenko L. F., Davudov B. V., Terebilina N. N. Oxidizing stress in pathogenesis of an alcohol liver disease. *Voprosi narkologii* [Narcology questions], 2013, no. 2, pp. 82–91. (in Russian).
8. Kuznetsov E. E., Gorochova V. G., Gorochov A. A., Sergeyeva A. S., Kurilskaya T. E., Pivovarov Yu. I., Runovich A. A. Mikrosomal oxidation in physiological and pathological processes. *Bull. VCNC SO RAMN* [Bull. of BSNC SO RAMS], 2007, no. 4, pp. 170–180. (in Russian).
9. Ward R., Lallemand F., Witte P. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse. *Alcohol Alcoholism*, 2009, vol. 44, no. 2, pp. 128–135.
10. Karinch A. M., Martin J. H., Vary T. C. Acute and chronic ethanol consumption differentially impact pathways limiting hepatic protein synthesis. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, vol. 295, no. 1, pp. 3–9.
11. Lelevich V. V., Lelevich S. V. The current state of modeling in experimental narcology [Electronic Resurces]. *Materialy ezegodnoj nauchno-prakticheskoi konferencii «Aktual'nye problemy mediciny»* [Materials of an annual scientific and practical conference «Actual problems of medicine»]. Grodno, Grodno State Medical University, 2017, pp. 517–521. (in Russian).
12. Artemova O. V., Lelevich V. V. Free amino acids of a liver of rats in the conditions of faltering alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2007, no. 3, pp. 25–28. (in Russian).
13. Lelevich V. V., Lelevich S. V. *Way of modeling of faltering alcohol intoxication at a rat in an experiment*. Patent BY, no. 14289, 2011. (in Russian).
14. Sheibak V. M. *Exchange of free amino acids and KoA at alcohol intoxication*. Grodno, Grodnenskii gosudarstvennyi meditsinskii universitet [Grodno State Medical University], 1998. 153 p. (in Russian).
15. Aleynik S. I., Leo M. A., Aleynik M. K. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 1958, vol. 22, no. 1, pp. 19–26.
16. Shabanov P. D. *Narcology: the management for doctors*. Moscow, GOETAR-Media, 2012. 832 p. (in Russian).
17. Kozlovskii A. V., Lelevich V. V., Vinitaskaia A. G., Kurbat M. N., Lelevich S. V. Amino acids and their derivatives in correction of metabolic violations at narcologic diseases. *Medicinskie novosti* [Med. News], 2004, no. 7, pp. 27–33. (in Russian).
18. Razvodovskii Iu. E. Amino acids in pathogenesis and treatment of alcoholism. *Narkologiya* [Narcology], 2010, no. 6, pp. 88–96. (in Russian).
19. Gavrilov V. B., Mishkorudnaja M. I. Spektrofotometric determination of content of hydroperoxides of lipids in blood plasma. *Laboratornoe delo* [Laboratory Buissness], 1983, no. 3, pp. 33–36. (in Russian).
20. Kamushnikov V. S. *Reference book on clinical laboratory diagnostics*. Minsk, Belarus' [Belarus], 2002, 462 p. (in Russian).
21. Lelevich V. V., Tarasov Y. A., Lelevich S. V. Changes of a pool of free amino acids in plasma of blood and skeletal muscles of rats at faltering alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2012, no. 2, pp. 24–26. (in Russian).

Информация об авторах

Лелевич Владимир Валерьянович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь).

Лелевич Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: slelevich@yandex. ru.

Information about the authors

Vladimir V. Lelevich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus).

Sergey V. Lelevich – D. Sc. (Med.), Professor. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: slelevich@yandex. ru.